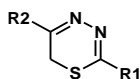


ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПОФИЛЬНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,4-ТИАДИАЗИНА С РАЗЛИЧНОЙ СПОСОБНОСТЬЮ ИНГИБИРОВАТЬ РЕАКЦИЮ НЕФЕРМЕНТА- ТИВНОГО ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ БЕЛКОВ

Мусальникова А.В., Саватеева Е.А., Леонтьева Е.А.

ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.
Ельцина», химико-технологический институт,
г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

В проявлении биологической активности синтетических соединений важную роль играет соотношение их липо- и гидрофильных свойств. Вещества с оптимальным соотношением липо- и гидрофильности хорошо проникают через липидные мембраны и растворяются в водной фазе крови и межклеточного матрикса. В качестве количественной меры липо- и гидрофильности используют коэффициент распределения вещества в системе *n*-октанол/вода (K_{ow}). Наиболее часто он приводится в логарифмической форме ($\lg K_{ow}$). В наших предыдущих исследованиях была оценена способность синтетических производных 1,3,4-тиадиазина, отличающихся природой заместителей R_1 и R_2 в положениях 2 и 5 тиadiaзинового цикла, ингибировать неферментативное гликозилирование белков (НГБ).



$R_1, R_2 = \text{Alk, Ar, Het}$

Реакция НГБ имеет значение в патогенезе сахарного диабета, поэтому ингибиторы процесса могут обладать противодиабетической активностью.

В данной работе определяли величину $\lg K_{ow}$ для 10 производных 1,3,4-тиадиазина, отличающихся по противогликозилирующей активности, методом медленного перемешивания. Значения $\lg K_{ow}$ для исследованных соединений составили от 2,9 до 4,02, что характеризует их как умеренно липофильные вещества. Были обнаружены закономерные отличия в липофильности соединений, отличающихся природой заместителей R_1 и R_2 в положениях 2 и 5 тиadiaзинового цикла. Наименьшей липофильностью из всех изученных соединений ($\lg K_{ow} = 2,9$) обладал 2-гидроксиэтиалмино-5-фенил-1,3,4-тиадазин с наиболее полярным заместителем в положении 2 ($R_1 = -\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$). Соединение L-17, с менее полярным заместителем в положении 2 (R_1 - морфолин), характеризуется более высоким значением $\lg K_{ow} = 3,03$. Соединение L-34, имеющее две дополнительных метильных группы в структуре морфолинового фрагмента, по сравнению с L-17 обладало большей липофильностью ($\lg K_{ow} = 3,17$). Самое высокое значение $\lg K_{ow} = 4,02$ закономерно обнаружило соединение L-14, имеющее наименее полярный заместитель в положении 2 (R_1 – 3-морфолинопропиламин).

При сопоставлении липофильности и противогликозилирующей активности 1,3,4-тиадазинов были выявлены следующие факты. Коэффициент $\lg K_{ow}$ для пяти более активных ингибиторов НГБ составлял от 2,9-3,19 (в среднем 3,04), а для менее активных ингибиторов от 3,14-4,02 (в среднем 3,42). Таким образом, оптимальным для проявления производными 1,3,4-тиадазина противогликозилирующей активности является значение $\lg K_{ow}$ от 2,9 до 3,1. Определение $\lg K_{ow}$ может служить одним из тестов предварительного отбора новых ингибиторов НГБ.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 12-04-31852-мол_а